

Лечение остеоартрита: фокус на нимесулид

Имаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119084, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

Широкое распространение остеоартрита (ОА), высокая инвалидизация пациентов определяют не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость этого заболевания. В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты ОА. По современным представлениям, воспаление имеет ведущее значение в формировании хронической боли при ОА, что требует проведения адекватной противовоспалительной терапии. Приведены данные о многообразных механизмах действия нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) нимесулида, а также результаты клинических исследований и метаанализов, подтверждающие его эффективность и хорошую переносимость. В нескольких клинических исследованиях, включавших 22 938 больных ОА, показано, что общая частота нежелательных реакций (НР) при использовании нимесулида составила 8,2%. Приводятся данные об эффективности и хорошей переносимости локальных форм НПВП, а также комбинированных препаратов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, использование которых совместно с пероральными лекарственными средствами позволяет увеличить эффективность лечения без повышения риска развития НР.

Ключевые слова: остеоартрит; нестероидные противовоспалительные препараты; нимесулид; локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов; препараты глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата.

Контакты: Галина Рашидовна Имаметдинова; kafedraRheum@yandex.ru

Для ссылки: Имаметдинова ГР, Чичасова НВ. Лечение остеоартрита: фокус на нимесулид. Современная ревматология. 2017;11(2):80–87.

Treatment of osteoarthritis: A focus on nimesulide

Imametdinova G.R., Chichasova N.V.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119084*

Widespread osteoarthritis (OA) and high related disability rates determine not only the medical, but also socioeconomic significance of this disease. In recent years there has been a tendency to increase the incidence of OA. According to the current concepts, inflammation plays a leading role in the development of chronic pain in OA, which requires adequate anti-inflammatory therapy. There are data on the diverse mechanisms of action of the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) nimesulide and results from clinical trials and metaanalyses, which confirm its efficacy and good tolerability. Several clinical trials covering 22,938 patients with OA have indicated that the overall frequency of adverse reactions (AR) from nimesulide is 8.2%. There is evidence on the efficacy and good tolerability of topical NSAIDs, as well as combination drugs containing glucosamine sulfate and chondroitin sulfate, the use of which together with oral drugs enhances the efficiency of treatment without increasing the risk of ARs.

Key words: osteoarthritis; nonsteroidal inflammatory drugs; nimesulide; topical nonsteroidal inflammatory drugs; drugs containing glucosamine sulfate and chondroitin sulfate.

Contact: Galina Rashidovna Imametdinova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Imametdinova GR, Chichasova NV. Treatment of osteoarthritis: A focus on nimesulide. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(2):80–87.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-80-87>

Остеоартрит (ОА) — гетерогенная группа хронических, дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов со сходными прогрессирующими морфологическими изменениями хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц, приводящими к появлению клинических симптомов, снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний [1].

По современным представлениям, ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микроповреждении, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов [2]. Широкое распространение ОА, высокая инвалидизация пациентов определяют не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость заболе-

вания, включая затраты на лечение и потери рабочего времени [3–5]. Ведущее место в клинической картине ОА занимают боль и нарушение функции суставов, приводящие к ухудшению качества жизни, утрате трудоспособности [6].

Воспаление имеет ведущее значение в формировании хронической боли при ОА [7–9], что подтверждается данными УЗИ и магнитно-резонансной томографии [10]. При морфологическом исследовании в большинстве случаев обнаруживается субклиническое воспаление, сопровождающееся повышенной продукцией интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), экспрессией циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и синтезом простагландинов (ПГ) [11–13]. Хорошо известно, что именно боль вызывает функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата уже на ранних стадиях ОА, определяет ухудшение качества жизни, вызывает дестабилизацию сердечно-сосудистой системы (ССС), что может служить угрозой жизни

больного, сопровождается развитием тревоги и депрессии. В связи с этим одна из основных целей терапии ОА — быстрое и максимально полное купирование боли [7].

Лечение ОА является сложной задачей и определяется рядом факторов: многообразием его патогенетических механизмов, наличием хронической боли, прогрессирующим характером повреждения хряща и субхondральной кости, преимущественным развитием у пациентов пожилого возраста, наличием коморбидных состояний, требующих дополнительного использования лекарственных средств, необходимостью длительной многолетней терапии, которая должна включать препараты с хорошим профилем безопасности и отсутствием значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами.

В 2014 г. Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) в соответствии с данными доказательной медицины и рекомендациями международных экспертов был разработан алгоритм ведения больных ОА: в качестве первого шага фармакологического лечения предложено использовать парацетамол или симптоматические медленнодействующие препараты (СМП), которые способны влиять на метаболические процессы в хрящевой ткани и восстановление репаративных возможностей хондроцитов [2, 14]. В 2016 г. этот алгоритм был дополнен в связи с накоплением данных о недостаточно приемлемой переносимости парацетамола. Ранее этот препарат широко использовался при ОА, хотя он незначительно уменьшал боль и не оказывал достоверного влияния на скованность и функциональные характеристики. Однако считалось, что парацетамол вполне безопасен, к тому же имеет низкую стоимость [15]. Однако в последнее время появились данные об увеличении риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени при использовании этого препарата [16]. Установлено, что лечение парацетамолом в дозе >3 г/сут ассоциируется с увеличением риска госпитализации из-за ЖКТ-перфораций, язв или кровотечения [17], снижением функции почек (уменьшение скорости клубочковой фильтрации >30 мл/мин) у женщин при длительном лечении или приеме >3 г/сут, повышением артериального давления (АД) у пациентов обоего пола [18–20]. В метаанализе 2016 г. (18 880 исследований, объединивших 665 889 больных), в котором сравнивали пациентов, принимающих и не принимающих парацетамол, показано, что лечение парацетамолом сопровождалось увеличением смертности, частоты сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных нежелательных реакций (НР), а также снижением скорости клубочковой фильтрации до 30 мл/мин [21]. Поэтому в последней версии рекомендаций ESCEO (2016) предлагается использовать в качестве первой фармакологической интервенции при ОА именно СМП и лишь затем парацетамол как дополнительную аналгезию (по требованию) коротким курсом [22].

Поскольку эффект СМП развивается постепенно и становится значимым через 2–4 мес после начала приема, а парацетамол минимально влияет на боль, целесообразно начинать лечение СМП в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). При использовании НПВП следует учитывать, что они могут вызывать ряд класс-специфических НР, особенно со стороны ЖКТ и ССС.

Полагают, что применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ2 (с-НПВП), в частности нимесулида, позволяет улучшить переносимость терапии НПВП и снизить частоту отмены лечения из-за НР [23]. Не подлежит сомнению, что НПВП должны быть эффективны и безопасны как при непродолжительном, так и при длительном использовании, характеризоваться быстрым наступлением аналгетического эффекта, что особенно ценно при лечении острой боли. Полагают, что у короткоживущих НПВП безопасность выше. Эти препараты быстро всасываются и элиминируются, не аккумулируются при нарушении метаболических процессов, в том числе у пациентов пожилого возраста, что особенно важно при проведении комплексной терапии. Указанным требованиям соответствует селективный ингибитор ЦОГ2 нимесулид. Период его полувыведения составляет от 1,8 до 4,7 ч. При пероральном приеме он быстро и практически полностью абсорбируется, независимо от приема пищи. Препарат характеризуется высокой биодоступностью: уже через 30 мин после перорального приема его концентрация в плазме крови и синовиальной жидкости достигает 25–80% от максимальной, что обуславливает высокую скорость наступления аналгетического эффекта; полный обезболивающий и противовоспалительный эффект развивается через 1–3 ч [24, 25]. Благодаря биохимическим свойствам нимесулид легко попадает в очаг воспаления. При этом концентрация свободного нимесулида непосредственно в очаге воспаления (особенно в ткани сустава), где pH более низкий, может быть намного выше, чем в плазме [24, 26].

В течение многих лет нимесулид используется отечественными и зарубежными клиницистами. По аналгетическому, противовоспалительному и жаропонижающему действию препарат не уступает неселективным НПВП (н-НПВП) и, по некоторым данным, даже несколько их превосходит [27]. Оригинальная структура нимесулида, который содержит два ароматических кольца и метил-сульфоновую группу [28], определяет низкий уровень его кислотности и умеренную липофильность. Эти свойства обеспечивают шадящее действие нимесулида на ЖКТ [29]. Многообразие механизмов действия нимесулида установлено в многочисленных экспериментальных исследованиях. Так, показано, что нимесулид в 5–20 раз сильнее ингибирует ЦОГ2, чем ЦОГ1 [30–32]. Тем не менее, несмотря на преимущественное подавление активности ЦОГ2, он оказывает комплексное сбалансированное влияние на обе формы ЦОГ. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ2 и 45% активности ЦОГ1. И если воздействие на ЦОГ1 продолжается 24 ч, то на ЦОГ2 — намного дольше, это различие сохраняется при длительном применении [33, 34]. Такой своеобразный механизм действия во многом объясняет низкую частоту возникновения НР со стороны ЖКТ и кардиоваскулярную безопасность нимесулида [35]. Имеются многочисленные данные о том, что наряду с ингибированием ЦОГ нимесулид обладает рядом ЦОГ-независимых механизмов: снижает активность металлопротеиназ (ММП) [36, 37], проявляет антиоксидантную активность в отношении свободных радикалов [38], способствует снижению концентрации субстанции P, предотвращает хемотаксис нейтрофилов [35, 39], угнетает дегрануляцию протеогликанов, активность эластазы, коллагеназы, стромелизина, гипералгезию, индуцированную брадикинином и ФНО α , активность провоспалительных цитокинов ИЛ6, ФНО α , ММП, фермента фосфодиэстеразы 4, активирующего макрофагаль-

ную и нейтрофильную активность [37–41], высвобождение гистамина тучными клетками, что делает возможным его применение у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическими реакциями [24, 32, 39]. Получены убедительные данные о наличии не только периферического, но и центрального действия нимесулида, что позволяет влиять на элементы патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральных ноцицептивных структур [42, 43]. Таким образом, нимесулид способен воздействовать на различные звенья развития и прогрессирования ОА.

Особо следует отметить высокий профиль безопасности нимесулида. По данным мировой литературы, частота НР при лечении этим НПВП колеблется от 6,8 до 36%, при этом прослеживается их четкая зависимость от дозы и длительности приема. В частности, при анализе результатов нескольких клинических исследований, включавших 22 938 больных ОА, принимавших нимесулид в дозе 100–400 мг/сут в течение 5–21 дня (в среднем – 12 дней), общая частота НР составила 8,2% [44]. Пациенты с ОА имеют высокий риск развития ЖКТ-осложнений, что связано с пожилым возрастом, частым наличием сосудистой, кардиальной, почечной патологии и необходимостью использовать сопутствующую терапию.

Низкая частота повреждения верхних отделов ЖКТ при лечении нимесулидом подтверждена результатами отечественных и зарубежных контролируемых исследований [45–55]. Показаны сопоставимые с таковыми других НПВП риск развития кардиоваскулярных осложнений [46, 56–58], гепатотоксичности [46, 59–62], в том числе у больных с высокой коморбидностью при подагрическом артрите [63]. Данные метаанализов свидетельствуют о минимальном влиянии препарата на функцию почек [64, 65].

Результаты отечественных и зарубежных исследований продемонстрировали, что нимесулид крайне редко вызывает усиление бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП, так как не обладает перекрестной реактивностью с ацетилсалициловой кислотой и н-НПВП в отношении индукции обострения астмы и является одним из препаратов выбора (среди с-НПВП) у этих больных [31, 66]. Кроме того, показана возможность использования нимесулида в случае развития аллергических реакций на фоне приема других НПВП [67]. Результаты экспериментальных исследований, приведенные выше, свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния нимесулида на хрящевую ткань. Впоследствии эти данные нашли подтверждение в пилотном исследовании W.C. Kullich и соавт. [68]. Показано, что препарат, снижая сывороточный уровень ММП3 и ММП8, олигомерного матричного протеина хряща и замедляя процесс распада хряща при ОА, оказывает хондропротективное действие. По мнению авторов исследования, это имеет важное значение в терапии ОА и делает нимесулид препаратом выбора при этом заболевании.

Данные ряда исследований подтверждают высокую эффективность нимесулида при лечении хронической боли

[53, 69, 70]. В 3-месячном сравнительном исследовании P. Lüscher и соавт. [69], включавшем 199 больных ОА, нимесулид в дозе 200 мг/сут был эффективнее этодолака 600 мг/сут: результат лечения оценили как «хороший» или «превосходный» 80% больных, получавших нимесулид, и 68% пациентов, леченных этодолоком. Общее число НР в обеих группах лечения было сопоставимым. Аналогичные данные получены в сравнительном исследовании нимесулида 200 мг/сут и напроксена 750 мг/сут у 370 больных ОА при длительном наблюдении (12 мес). Так, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, а общее число осложнений при использовании нимесулида в сравнении с напроксеном – ниже (47,5–54,5%) [70]. В этих исследованиях не зафиксировано значимого повышения частоты кардиоваскулярных осложнений.

В 1995 г. на отечественном рынке появился один из первых генериков нимесулида (нимулид¹). Исследования, проведенные отечественными авторами, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата [71–75]. Р.М. Балабанова и соавт. [71] изучали эффективность и переносимость нимулида у 33 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (РЗ): ревматоидным артритом (РА), ОА, анкилозирующим спондилоартритом (АС) и коморбидными состояниями. У 18 из этих больных имелась артериальная гипертензия (АГ), и они получали антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ, селективные бета-блокаторы), у 4 – эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, из них 2 на момент включения в исследование проводилась гастропротективная терапия (ранитидин, омепразол). Нимесулид назначали в дозе 200 мг/сут на 30 дней. В результате лечения отмечено достоверное улучшение основных клинических проявлений суставного синдрома (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей суставного синдрома у пациентов с ОА на фоне терапии нимесулидом [74]

Показатель	До лечения	Через 30 дней
ЧБС	7,4±5,7	4,9±4,7**
ЧВС	4,1±4,0	2,6±3,6**
Индекс Рича, баллы	15,6±10,0	10,7±7,5*
Боль по ВАШ, мм:		
в покое	42,6±22,9	25,7±18,9**
при движении	61,8±19,2	41,6±20,0**
при пальпации	48,3±24,0	29,5±21,8**

Примечание. Представлены средние значения (здесь и в табл. 2). * – $p < 0,005$; ** – $p < 0,001$.

Общая оценка эффективности препарата проводилась пациентами и врачами в конце исследования. Положительный эффект терапии отметили 97% пациентов: хороший эффект – 76% и удовлетворительный – 21%, только в 1 случае эффект отсутствовал. По мнению врачей, положительный эффект терапии достигнут в 100% случаев (рис. 1).

Несмотря на наличие коморбидного фона, большинство пациентов – 28 (93%) – указали на хорошую переносимость препарата, 5 (7%) – на удовлетворительную. НР развились у 5 (7%) больных: умеренная гастралгия (у 1), небольшая тошнота (у 1) и головная боль (у 1), незначительно

¹Нимулид, таблетки, «Панацея Биотек Лтд.», Индия, рег. уд. № П N011525/02 (эксклюзивный поставщик ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

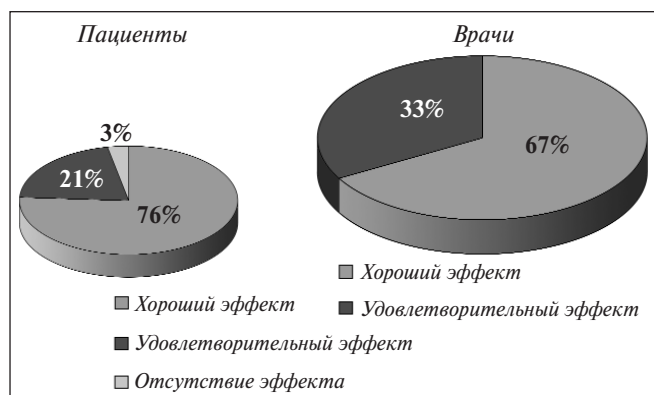


Рис. 1. Оценка пациентами и врачами общей эффективности терапии ОА нимесулидом [71]

Таблица 2. Суточные дозы нимесулида и комбинированного препарата ГС + ХС*, число пациентов, длительность лечения [75]

Препарат	Нимулид		ГС + ХС	Нимулид+ ГС + ХС	
Суточная доза, мг	200	300	1000 + 800	200 + 1000 + 800	300 + 1000 + 800
Число пациентов	14	15	23	39	16
Длительность лечения, мес	1,1±0,5	0,9±0,2	3,8±0,7	3,9±1,0	3,7±1,1

*КОНДРОнова® (здесь и в табл. 3).

выраженные изжога, послабление стула, не потребовавшие отмены препарата (у 2). У 1 пациентки с длительным анамнезом АГ отмечено появление пастозности голеней, купировавшееся при снижении дозы нимесулида до 100 мг/сут. Серьезных НР не было. В ходе исследования не зарегистрировано отрицательной динамики уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, билирубина, креатинина. Авторы подчеркивают, что уровень АД у всех больных с АГ оставался стабильным на протяжении всего периода лечения и не требовал коррекции терапии. Кроме того, не отмечено отрицательного взаимодействия этого НПВП как с антигипертензивными, так и с базисными противовоспалительными препаратами, которые получали больные РА [71].

Сравнительное исследование эффективности и переносимости различных доз нимесулида (нимулид), а также его комбинации с СМП (КОНДРОнова®) – комбинированным препаратом глюкозамина сульфата (ГС, 250 мг) и хондроитина сульфата (ХС, 200 мг) – проведено у 216 амбулаторных пациентов с различными РЗ. Поскольку большинство из этих пациентов страдали ОА (n=115), авторы более подробно остановились на анализе результатов, полученных при использовании нимесулида и его комбинации с ХС + ГС именно в этой группе. Следует отметить, что у пациентов с ОА имелись различные коморбидные заболевания, включая сочетанную патологию: заболевания ССС (у 96), ЖКТ (у 57), почек (у 16) и печени (у 13). Пациенты были разделены на пять групп: 1-я группа (n=14) получала нимесулид 200 мг/сут, 2-я группа (n=15) – нимесулид 300 мг/сут, 3-я группа (n=23) – монотерапию ГС + ХС 4 капсулы в сутки (ГС 1000 мг + ХС 800 мг), 4-я группа (n=39) – нимесулид 200 мг/сут + ГС + ХС 4 капсулы в сутки, 5-я группа (n=24) – ни-

месулид 300 мг/сут + ГС + ХС 4 капсулы в сутки. При этом продолжительность монотерапии нимесулидом составляла в среднем 1 мес, а комбинированной терапии – более 3 мес (табл. 2). Результаты исследования продемонстрировали достоверное уменьшение оцениваемых параметров на фоне монотерапии нимулидом в течение 1 мес, более выраженное при использовании дозы 300 мг/сут. Эффективность сочетанной терапии нимесулидом в дозе 200–300 мг/сут и СМП® была достоверно выше, чем монотерапии ГС + ХС (табл. 3). НР в виде диспепсии и изжоги наблюдались только у 1 пациента с поражением ЖКТ на фоне комбинированной терапии нимулидом 200 мг/с и ГС + ХС. При оценке эффективности и безопасности монотерапии и комбинированной терапии при других РЗ (РА, АС, псориатический артрит, реактивный артрит) были получены сходные данные. Авторы сделали вывод о высокой эффективности и безопасности

нимулида как при моно-, так и при комбинированной терапии у больных РЗ с коморбидными состояниями, включая заболевания ССС, ЖКТ, печени, почек [72].

Особый интерес представляет открытое проспективное исследование эффективности и переносимости нимесулида (нимулид), в котором пациентам проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС) до и после лечения [73]. Отдельной задачей этого исследования была оценка возможности применения препарата у пациентов с поражением ЖКТ. В исследование было включено 60 больных с ОА коленных суставов в возрасте 58–67 лет. Длительность исследования составила 4 нед. Нимесулид назначали в дозе 100 мг 2 раза в сутки. У 73% больных имелись воспалительные изменения периапартулярных тканей, у 27% – вторичный синовит. Поражение ЖКТ зарегистрировано у 34 (56%) пациентов, при этом у 17% из них выявлено эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки до начала исследования. Этим больным нимесулид назначали в комбинации с гастропротекторной терапией. В качестве показателей эффективности использовали динамику боли, выраженности воспалительных изменений в суставах и периапартулярных тканях, лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), общую оценку эффективности лечения врачом и пациентом. Исследование закончили все пациенты. Через 4 нед применения препарата отмечена достоверная положительная динамика всех изучаемых показателей (рис. 2). К концу исследования улучшение отметили 56 (93%) пациентов, в том числе 8 (13%) – значительное, у 4 (7%) больных эффект отсутствовал. По мнению врача, улучшение наблюдалось у 58 (91,6%) пациентов, из них у 5 (8,3%) – значительное; у 2 (3,3%) пациентов эффекта не было. Переносимость препарата была хорошей у 50 (83%) и удовлетворительной – у 10 (17%) пациентов.

®КОНДРОнова®, капсулы, «Панацея Биотек Лтд.», Индия, рег. уд. № П N013982/01 (эксклюзивный поставщик ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

ОБЗОРЫ

Таблица 3. Результаты использования нимесулида и комбинированного препарата ГС + ХС у больных ОА [75]

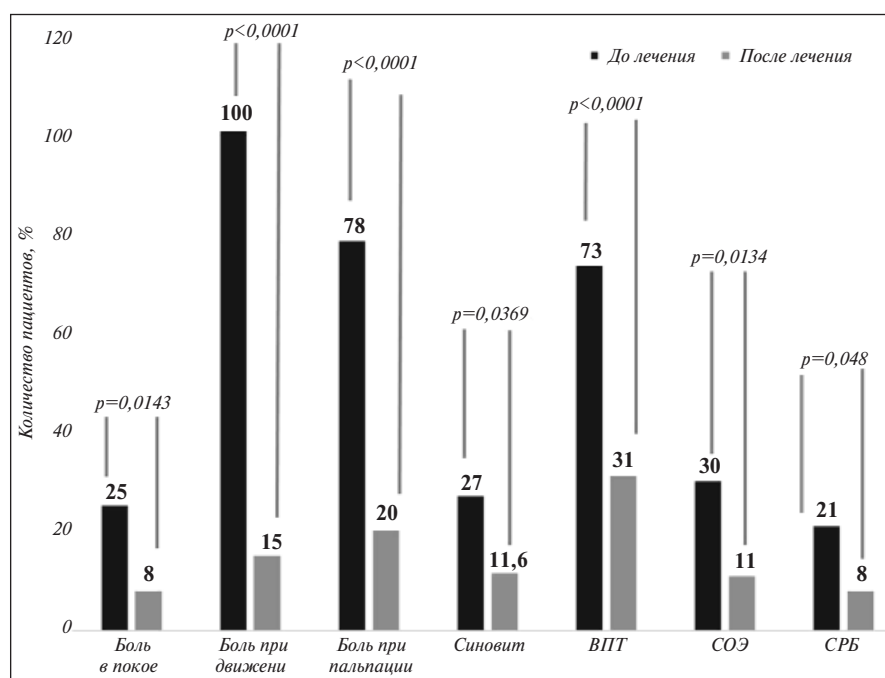
Показатель	Нимулид		ГС + ХС	Нимулид+ ГС + ХС	
Суточная доза, мг	200	300	1000 + 800	200 + 1000 + 800	300 + 1000 + 800
Уменьшение боли, %:					
в покое	47,5*	79,5*	33,3*	68,4*	50,4*
при движении	39,1*	68,9*	60,0*	58,3*	58,3*
при пальпации	51,0*	69,6*	47,1*	40,5*	40,5*
Общий эффект терапии, п:					
значительное улучшение	4	6	—	—	2
улучшение	10	9	23	39	12
Увеличение объема движений в суставах, п	10	9	17	33	11
Уменьшение утренней скованности, п	8	7	5	20	13
Уменьшение СОЭ, %	18*	45*	—	43*	51*

* $p < 0,05$.

В 7 (11,6%) случаях зарегистрированы НР со стороны ЖКТ, не потребовавшие отмены препарата: у 3 больных в первые сутки приема препарата возникла тошнота, которая купировалась самостоятельно, у 2 — тяжесть в эпигастриальной области, еще по 1 больному отмечали метеоризм и гастралгии. Следует обратить особое внимание на то, что при контрольной ЭФГДС ни у одного из 60 больных не выявлено развития новых язв и эрозий. Интересно, что у больных с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, получающих нимулид в комбинации с противовоспалительной терапией, не только не отмечено появления новых эрозий и язв, но и наблюдалось исчезновение имевшихся эрозий слизистой оболочки желудка, а у 3 больных — эпителизация язвы желудка. Сделан вывод о высокой анальгетической и противовоспалительной эффективности и безопасности нимулида у больных ОА, даже при наличии сопутствующей патологии ЖКТ [73].

В 3-месячном открытом проспективном исследовании проведено изучение эффективности и переносимости нимесулида (нимулид), назначаемого одновременно с иАПФ лизиноприлом у 40 пациентов с коксартрозом и гонартрозом и длительным анамнезом АГ ($11,1 \pm 3,2$ года) [74]. В течение 14 дней пациенты принимали лизиноприл до достижения целевого уровня АД (< 140 и 90 мм рт. ст.) под контролем суточного мониторирования АД (СМАД). Далее им назначали нимесулид в дозе 200 мг/сут. Эффективность препарата оценивали по динамике боли (в покое, при движении, стартовой, ночной) по визуальной аналоговой шкале, определяли индекс Лекена. О степени влияния препарата на течение АГ судили по результатам СМАД. Через 3 мес терапии отмечено достоверное уменьшение всех исследуемых параметров. Так, боль в покое умень-

шилась с 50,0 до 30,6 мм ($p < 0,01$), боль при движении — с 73,2 до 40,3 мм ($p < 0,001$), стартовая боль — с 61,2 до 41,7 мм ($p < 0,05$), ночная боль — с 55,8 до 28,4 мм ($p < 0,001$). Индекс Лекена снизился с 13,6 до 10,1 ($p < 0,01$). По результатам СМАД достоверного увеличения среднесуточного систолического АД (САД) и диастолического АД не отмечено. Зарегистрировано только достоверное повышение среднего дневного САД с $137,0 \pm 4,4$ до $145,9 \pm 6,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). При этом применение нимесулида не нарушало циркадный ритм АД. Кроме того, на фоне лечения увеличилось количество больных со снижением АД до нормального в ночное время, что авторы связывают с эффективным купированием боли в это время суток. Отмечена хорошая переносимость препарата. НР наблюдались у 4 больных, у 2 из них — изжога и гастралгия, не потребовавшие отмены лечения.

Рис. 2. Эффективность лечения нимесулидом³ у пациентов с ОА [73]. ВПТ — воспаление периартикулярных тканей³Нимулид.

ОБЗОРЫ

Еще у 2 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, появились отеки нижних конечностей и снижение диуреза, что повлекло за собой прекращение приема нимесулида. Авторы обращают особое внимание на то, что ни у одного пациента не наблюдалось развития сухого кашля (наиболее частой НР, возникающей на фоне приема иАПФ, обусловленной гиперпродукцией брадикинина), и связывают это с приемом нимесулида. Констатированы высокая эффективность и хорошая переносимость комбинации этого НПВП и лизиноприла у больных ОА с АГ [74, 75].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что нимесулид обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительными эффектом, хорошей переносимостью, в том числе при длительном применении у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Использование локальных форм НПВП (мази, кремы, гели) — эффективный дополнительный метод лечения ОА. Локальные формы НПВП характеризуются доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью при РЗ [23], низким риском развития системных НР. Этот вид лечения можно сочетать с пероральным приемом НПВП, что позволяет уменьшить дозу последних и еще более снизить риск возникновения НР.

Важным преимуществом локальных НПВП является достижение высокой концентрации активного вещества в пораженной области при более низкой его концентрации в плазме крови, что дает возможность значительно уменьшить риск развития системных нежелательных явлений [76]. Наиболее удобной формой для противовоспалительной локальной терапии является гель. Наличие спиртовых растворителей, используемых в геле, обеспечивает быстрое его впитывание в кожу. Применение геля считается более гигиеничным, чем применение мазей или кремов, и экономным, так как максимальное количество наносимого препарата проходит кожный барьер.

Одной из лекарственных форм нимесулида является 1% нимулид гель для местного применения. По данным

S. Sengupta и соавт. [77], нимулид гель у здоровых добровольцев превосходил по эффективности плацебо, а также гели с пироксикамом и диклофенаком.

В 2006 г. были опубликованы результаты рандомизированного сравнительного исследования F. Erdogan и соавт. [78], в котором участвовали 34 добровольца с болью в коленных суставах. Авторы сравнивали концентрацию препарата в синовиальной жидкости, полученной при артроскопии, и в плазме крови при пероральном приеме нимесулида или местном применении геля. Установлено, что при трансдермальном проникновении нимесулида его концентрация в синовиальной жидкости составила $22,1 \pm 10,5$ нг/мл, а в плазме крови — $11,8 \pm 3,0$ нг/мл, т. е. была в 2 раза ниже. При пероральном приеме нимесулида его содержание в плазме крови оказалось в 300 раз выше (3631,9 нг/мл), а в синовиальной жидкости — в 100 раз выше (2080,7 нг/мл), чем при местном применении. Показано также позитивное влияние геля на боль, скованность и функцию сустава (WOMAC) у 63 больных ОА при хорошей переносимости лечения.

Достоверное уменьшение общего индекса WOMAC наблюдалось и в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у 74 пациентов с ОА коленного сустава [79]. Результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что нимулид гель является хорошим дополнительным средством лечения ОА. При использовании препарата поддерживается постоянная концентрация активного вещества в крови между аппликациями и отмечается более низкое его содержание в плазме по сравнению с таковым при пероральном приеме, что обуславливает хорошую переносимость и отсутствие системных НР [80, 81].

Таким образом, широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия нимесулида, отсутствие отрицательного влияния на хрящ и хорошая переносимость позволяют использовать его в комплексной терапии ОА. Комбинация нимесулида с локальными формами препарата позволяет повысить эффективность лечения без увеличения риска развития НР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наумов АВ, Шамуилова ММ. Остеоартроз в современной клинической практике: анализ факторов и рекомендации. *Терапевт.* 2009;(10):5-33. [Naumov AV, Shamui-lova MM. Osteoarthritis in modern clinical practice: analysis of the factors and recommendations. *Terapevt.* 2009;(10):5-33 (in Russ.)].
2. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al. Call for Standardized Definitions of Osteoarthritis and Risk Stratification for Clinical Trials and Clinical Use. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Aug;23(8):1233-41. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036. Epub 2015 Apr 9.
3. WHO Scientific Group. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;919:i-x, 1-218, back cover.
4. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, et al. Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis in active subjects. *J Rheumatol.* 2006 Jun;33(6):1152-8.
5. Gobelet C, Luthi F, Al-Khodairy AT, Chamberlain MA. Work in inflammatory and degenerative joint diseases. *Disabil Rehabil.* 2007 Sep 15;29(17):1331-9.
6. Cooper C, Arden NK. Excess mortality in osteoarthritis. *BMJ.* 2011 Mar 8;342:d1407. doi: 10.1136/bmj.d1407.
7. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;(54)3:247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):247-65. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2016-247-265
8. Autokarala I, Kwok CK, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis.* 2016 Feb;75(2):390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8
9. Haugen IK, Boyesen P, Slatowsky-Chritensen B, et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar;71(3):345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028. Epub 2011 Oct 11
10. Glimm AM, Werner SG, Burmester GR, et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345. Epub 2015 Aug 26
11. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1237-47. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1237::AID-ART214>3.0.CO;2-F
12. Schaible H. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(6):549-56. doi: 10.1007/s11926-012-0279-x
13. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2001 Dec;3(6):524-34.
14. Dawson J, Linsell L, Zondervan K, et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal

- population study. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun 15;53(3):368-74.
15. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
16. Zang W, Nuki G, Moscovitz RW, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Apr;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
17. FDA. Drug Safety Communication 13 January 2011: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver failure. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>
18. Rahme E, Bakun A, Nedjar H, et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol.* 2008 Apr;103(4):872-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01811.x. Epub 2008 Mar 26.
19. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, et al. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med.* 2004 Jul 26;164(14):1519-24.
20. Curhan GC, Willet WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 28;162(19):2204-8.
21. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med.* 2007 Feb 26;167(4):394-9.
22. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S. Paracetamol: not as the safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):552-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914
23. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;(1):4-23. (in Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
24. Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jun;22(6):1161-70.
25. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vein JR, Botting RM, editors. *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors.* William Harvey Press. P. 524-40.
26. Bunczak-Reeh MA, Hargreaves KM. Effect on inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endod.* 1998 Dec;24(12):822-5.
27. Насонов ЕЛ. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. Русский медицинский журнал. 2001;(15):6-8. [Nasonov EL. Efficacy and tolerability of nonsteroidal anti-inflammatory drug. Nimesulide: new data. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2001;(15):6-8. (In Russ.)].
28. Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects — an update. *J Pharm Pharmacol.* 2000 May;52(5):467-86.
29. Rainsford KD. Nimesulide: overview of properties and applications. *Drugs Today.* 2001;37(Suppl. B):3-7.
30. Garcia-Nieto B, Perez C, Checa A, Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatol.* 1999;38(Suppl.):14-8.
31. Famey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition of nimesulide: an overview. *Inflamm Res.* 1997 Nov;46(11):437-46.
32. Benett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin Pharmacother.* 2000 Jan;1(2):277-86.
33. Cullen L, Kelly L, Connor SO, Fitzgerald DJ. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Nov;287(2):578-82.
34. Kerola M, Vuolteenaho K, Kosonen O, et al. Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2-mediated prostanoïd production in healthy volunteers ex vivo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Jan;104(1):17-21. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00332.x.
35. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem.* 2008;15(3):278-83.
36. Mikhherjee P, Rachita C, Aisen PS, Pasinetti GM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(1 Suppl 22):S7-11.
37. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degranulation and metalloproteinase synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs.* 1993;46 Suppl 1:34-9.
38. Facino RM, Carini V, Aldini G. Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs.* 1993;46 Suppl 1:15-21.
39. Bianchi M, Brogгинi M, Balzarini P, et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract.* 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.
40. Shan AA, Murray FE, Fitzgerald DJ. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity. *Rheumatol.* 1999;38(Suppl.):19-23.
41. Bennet A. Clinical importance of the multifactorial actions of nimesulide. *Drugs Today.* 2001;37(suppl.B):9-14.
42. Tassorelli C, Greco R, Sandrini G, Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs.* 2003;63 Suppl 1:9-22.
43. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased Tumor Necrosis Factor and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anesth Analg.* 2007 Apr;104(4):949-54.
44. Pochobradsky MG, Mele G, Beretta A. Postmarketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(3):197-204.
45. Каратеев АЕ. Гастродуоденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой. Терапевтический архив. 2005;(5):69-72. [Karateev AE. Gastroduodenal safety of selective inhibitors of cyclooxygenase-2: the test of practice. *Terapevticheskii arkhiv.* 2005;(5):69-72. (In Russ.)].
46. Каратеев АЕ, Алексеева Л.И., Братыгина ЕА, Аширова ТБ. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. Русский медицинский журнал. 2009;17(21):1466-72. [Karateev AE, Alekseeva LI, Batygina EA, Ashirova TB. Assessment of the incidence of side effects with prolonged use of nimesulide in real clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2009;17(21):1466-72. (In Russ.)].
47. Porto A, Almeida H, Cunha MJ, Macciocchi A. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritis patients. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1994;14(4):33-8.
48. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004 Oct;(144):27-32.
49. Bjarnason I, Thjodleissson B. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford).* 1999 May;38 Suppl 1:24-32.
50. Fusetti G, Magni E, Armandola MC. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. *Drugs.* 1993;46(suppl.1):277-80.
51. Mele G, Memeo A, Mellesi L, Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. *Arch. Med. Intern.* 1992;44: 213-21.
52. Mattia C, Ciarcia S, Muchindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.* 2010 Aug;101(4):285-93.

ОБЗОРЫ

53. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001;24(14):1081-90.
54. Laporte J, Ibanez L, Vidal X, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20.
55. Каратеев АЕ, Насонова ВА. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Терапевтический архив.* 2008;(5):62-6. [Karateev AE, Nasonova VA. The development and recurrence of gastric ulcers and duodenal ulcers in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects of standard risk factors. *Terapevticheskii arkhiv.* 2008;(5):62-6. (In Russ.)].
56. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(14):1657-63. Epub 2006 May 26.
57. Чичасова НВ, Имамтединова ГР, Насонов ЕЛ. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов. *Лечащий врач.* 2008;(4):75-8. [Chichasova NV, Imametdinova GR, Nasonov EL. Nimesulide in the treatment of chronic diseases of the joints. *Lechashchii vrach.* 2008;(4):75-8. (In Russ.)].
58. Низовцева ОА. Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с артериальной гипертензией. *Трудный пациент.* 2008;6(4):31-4. [Nizovtseva OA. Use of nimesulide (selective COX-2 inhibitor) in osteoarthritis in combination with hypertension. *Trudnyi patsient.* 2008;6(4):31-4. (In Russ.)].
59. Каратеев АЕ, Насонова ВА. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Научно-практическая ревматология.* 2003;41(4):87-91. [Karateev AE, Nasonova VA. NSAID-associated hepatopathy: the problem of nimesulide. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(4):87-91. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1342
60. Boesterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002 Jul;(128):30-6.
61. Boesterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf.* 2002;25(9):633-48.
62. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003 Jul 5;327(7405):18-22.
63. Каратеев АЕ, Барскова ВГ. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium Medicum.* 2007;(9):60-4. [Karataev AE, Barskova VG. Safety of nimesulide: emotions or weighted score? *Consilium Medicum.* 2007;(9):60-4. (In Russ.)].
64. Leone R, Conforti A, Chiotto E, et al. Nimesulide and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Apr;55(2):151-4.
65. Warrington SJ, Ravic M, Dawney A. Renal and general tolerability of repeated doses of nimesulide in normal subjects. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):263-9.
66. Насонов ЕЛ, Каратеев АЕ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Русский медицинский журнал.* 2006;14 (25):1769-77. [Nasonov EL, Karateev AE. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines. Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2006;14 (25):1769-77. (In Russ.)].
67. Senna GE, Passalacqua G, Dama A, et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;35(10):393-6.
68. Kullich WC, Niksic F, Clean G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: A pilot clinical study. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002 Jul;(128):24-9.
69. Lückner P, Pawlowski C, Friedrich I, et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1994;14(2):29-38.
70. Kriegel W, Korff K, Ehrlich J, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2001 Oct;55(8):510-4.
71. Балабанова РМ, Гришаева ТП, Степанец ОВ. Эффективность и переносимость нимулида у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология.* 2004;42(1):48-50. [Balabanova RM, Grishaeva TP, Stepanets OV. Efficacy and tolerability of nimulid in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(1):48-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1383
72. Коган КМ, Золотарева ГД, Бернштейн ИЛ и др. Практический опыт применения препаратов нимулид и КОНДРОнова® окружными специалистами и врачами-ревматологами г. Москвы. *Научно-практическая ревматология.* 2005;43(4):58-61. [Kogan KM, Zolotareva GD, Bernshtein IL, et al. Practical experience of nimulid and CONDRONova® administration by District specialists and rheumatologists of Moscow. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(4):58-61. (In Russ.)].
73. Маслова ЕС, Злобина ТИ, Тупицына ГВ и др. Нимулид — селективный нестероидный противовоспалительный препарат в лечении гонартроза у пожилых. <http://www.coralmed-corp.ru> [Maslova EU, Zlobina TI, Tupitsyna GV, et al. Nimulid — selective non-steroidal anti-inflammatory drug in the treatment of osteoarthritis in the elderly. <http://www.coralmed-corp.ru> (In Russ.)].
74. Якушин СС, Лыгина ЕВ. Эффективность применения нимулида — селективного ингибитора ЦОГ-2 у больных остеоартрозом. *Тезисы II Всероссийской конференции ревматологов «Социальные аспекты ревматических заболеваний».* Воронеж, 24-26 мая 2006 г. *Научно-практическая ревматология.* 2006;(2s):125. [Yakushin SS, Lygina EV. The efficacy of nimulid — selective COX-2 inhibitor in patients with osteoarthritis. Abstracts of the II All-Russian conference for rheumatologists «Social aspects of reminiscences diseases». Voronezh, May 24-26, 2006. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2006;(2s):125. (In Russ.)].
75. Лыгина ЕВ. Эффективность и безопасность применения нимулида у больных остеоартрозом в сочетании с гипертонической болезнью. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2006;(1):44-50. [Lygina EV. The efficacy and safety of the use of nimulid in patients with osteoarthritis in combination with hypertension. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* 2006;(1):44-50. (In Russ.)].
76. Massey T, Derry S, Moore R, McQuay H. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub2.
77. Sengupta S, Velpandian T, Kabir SR, Gupta SK. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Sep;54(7):541-7.
78. Erdogan F, Ergün H, Gocay NS, et al. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jun;44(6):270-5.
79. Ergün H, Kulcu D, Kutlay S, et al. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007 Oct;13(5):251-5.
80. Mako S, Stampf G. Transdermal therapeutic systems. *Acta Pharm Hung.* 2001 Oct;71(3):293-9.
81. Berti JJ, Lipsky JJ. Transcutaneous drug delivery: a practical review. *Mayo Clin Proc.* 1995 Jun;70(6):581-6.

Поступила 30.01.2017

Исследование проведено при поддержке ЗАО «Корал-МЕД». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.